

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of:

Hipolito Carmelo Maria BARREIRO

Application No. 10/697,264

Filed: October 31, 2003

For: A PHARMACEUTICAL COMPOSITION
FOR THE MEDICAL TREATMENT OF
THE BENIGN PROSTATIC
HYPERPLASIA, ITS PREPARATION
METHOD AND ITS THERAPEUTIC
APPLICATION

Art Unit: Not Yet Assigned

Examiner: Not Yet Assigned

Atty. Docket No. 36940-197982

Customer No.

26694
PATENT TRADEMARK OFFICE

SUBMISSION OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Washington, D.C. 22313-1450

Sir:

Submitted herewith is a certified copy of Application No. P 02 01 04293 filed on November 8, 2002 in Argentina, the priority of which is claimed in the present application under the provisions of 35 U.S.C. 119.

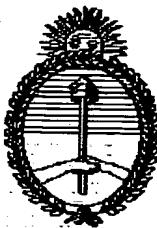
Respectfully submitted,

Date: December 2, 2003

John P. Shannon
Registration No. 29,276
VENABLE
P.O. Box 34385
Washington, D.C. 20043-9998
Telephone: (202) 344-4000
Telefax: (202) 344-8300

*COPIA OFICIAL
CONVENTO DE PARIS
- LISBOA 1958 -*

REPUBLICA



ARGENTINA

*Ministerio de Economía
y Obras y Servicios Públicos
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial*

CERTIFICADO DE DEPOSITO

ACTA N° P 02 01 04293

El Comisario de la Administración Nacional de Patentes, certifica que con fecha 08 de NOVIEMBRE de 2002 se presentó a nombre de "H.P.B.S.A. con domicilio en BUENOS AIRES, REPUBLICA ARGENTINA (AR)."

una solicitud de Patente de Invención relativa a: "UNA COMPOSICION FARMACEUTICA PARA EL TRATAMIENTO MEDICO DE LA HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PROSTATA, SU METODO DE PREPARACION Y SU APPLICACION TERAPEUTICA"

cuya descripción y dibujos adjuntos son copia fiel de la documentación depositada en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

Se certifica que lo anexado a continuación en fojas TREINTA Y OCHO es copia fiel de los registros de la Administración Nacional de Patentes de la República Argentina de los documentos de la solicitud de Patentes de Invención precedentemente identificada.

A PEDIDO DEL SOLICITANTE Y DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LA CONVENCION DE PARIS (LISBOA 1958), APROBADO POR LEY 17.011, EXPIDO LA PRESENTE CONSTANCIA DE DEPOSITO EN BUENOS AIRES, REPUBLICA ARGENTINA, A LOS VEINTICUATRO DIAS DEL MES DE OCTUBRE DE 2003.

[Signature]
Ing. LUIS M. NOGUÉS
Comisario
Adm. Nacional de Patentes



**MEMORIA DESCRIPTIVA
DE LA
PATENTE DE INVENCIÓN**

SOBRE:

**UNA COMPOSICION FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO-
MÉDICO DE LA HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PRÓSTATA,
SU METODO DE PREPARACION Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA**

SOLICITADA POR

H.P.B. S.A.

DOMICILIO:

LAPRIDA 967
(1187) CAPITAL FEDERAL
REPÚBLICA ARGENTINA

POR EL PLAZO DE 20 AÑOS



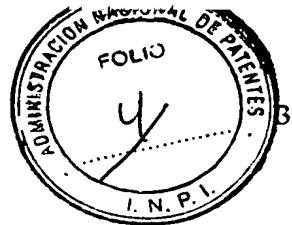
La presente patente de invención tiene por objeto ~~principal~~ UNA COMPOSICION FARMACEUTICA PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PRÓSTATA, SU METODO DE PREPARACION y también se refiere a SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA, dado que a partir de dicha composición surge una nueva y hasta el momento única técnica terapéutica probadamente efectiva para encarar el manejo médico, sin cirugía y sin ningún tipo de agresión, de la HIPERPLASIA BENIGNA DE LA GLÁNDULA PROSTATICAS (agrandamiento de la próstata).

GENERALIDADES - PROBLEMA PLANTEADO EN EL CAMPO MEDICO

Para evaluar la gran importancia que el problema presenta dentro del campo de la medicina y la implicancia socio-económica a nivel mundial, bastará con saber que, la hiperplasia prostática benigna (H.P.B) afecta aproximadamente al 50 por ciento de los hombres de 60 años. A los 80 años de edad, las estimaciones se ubican en aproximadamente el 80 por ciento.

Ya en 1968 se sugería que un hombre de 40 años que viviera hasta los 80 tenía aproximadamente una probabilidad del 10 % de ser sometido a una prostatectomía (extirpación total de la próstata) lo cual representa, más allá del riesgo anestésico y quirúrgico no sólo una castración sino también una futura impotencia sexual.

En épocas más recientes, sólo en los Estados Unidos se ha sugerido una probabilidad tres veces mayor. Entre 400.000 y 500.000 prostatectomías se realizan allí anualmente por afecciones diagnosticadas como H.P.B., y los costos totales (evaluación preoperatoria, hospitalización, honorarios quirúrgicos, pérdida de productividad, y tratamiento de las



complicaciones postoperatorias o preoperaciones) dan cuenta de un porcentaje significativo del gasto monetario total en salud de EE.UU.

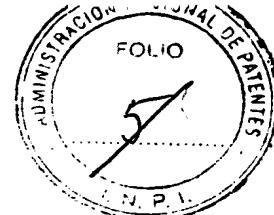
En todo el mundo, incluyendo nuestro país, ocurre lo mismo. Finalmente, los cirujanos y urólogos comienzan ya a aceptar que el resultado global tanto de la prostatectomía total como de la transuretral (operar a través de la uretra) no es tan favorable como se aceptaba hasta ahora.

Pero por otra parte, los médicos también saben que hasta ahora, a pesar de que ningún paciente lo desea, no tienen mejor opción que operar, porque las nuevas medicinas que aparecen en el mercado y los nuevos métodos terapéuticos de curación siempre hacen milagros durante un breve período inicial pero luego fracasan.

ARTE PREVIO - TRATAMIENTOS MEDICOS

Las siguientes son las diferentes terapias médicas que actualmente están siendo utilizadas por los urólogos y cirujanos de todo el mundo con su paciente antes de proponerle la cirugía:

1. *Terapias endocrinas* en base a la acción de andrógenos sobre la próstata; han resultado ser altamente iatrogénicas (iatros = médico y génico= provocado por él) ya que, aparte de no ser probadamente efectivas, provocan impotencia y otros efectos indeseables.
2. *Finasteride*: (nombre de la droga genérica). Es una inhibidora de la 5 alfa-reductasa. Provoca interferencia hormonal con la testosterona del paciente, resultando en



4

pérdida de la erección, de la libido y hasta ginecomastia (hipertrofia de los senos).

Produce mucho más daño que algún resultado ocasional, sobretodo en la disminución del tamaño de la próstata, pero debe ser ingerida continuamente, ya que carece de efecto residual. Además, su costo es alto. En resumen, los urólogos saben que, cuando mucho se trata de una droga reservada para el alivio paliativo y temporal de los síntomas prostáticos, y la utilizan como única solución antes de una inevitable prostatectomía.

3. *Antagonistas de receptores alpha-adrenérgicos:* estos medicamentos actúan sobre el músculo liso del cuello de la vejiga, el cual se continúa en la uretra prostática. En los casos de hiperplasia del cuello vesical puede dar buen resultado y así lo empleamos. Este músculo es controlado por el Sistema Nervioso Autónomo (S.N.A.) conocido también como Sistema Simpático- Parasimpático, que es también el que controla nuestras emociones. Así entonces, ante un paciente emocionable, que de pronto sufre algún disgusto o va entrando en un estado de ansiedad por la sumatoria de preocupaciones, a través de su S.N.A. puede activar las fibras simpáticas productoras de adrenalina y estas a su vez provocar el espasmo o contracción de ese músculo liso. En tal caso se cierra automáticamente la luz de la uretra y la orina no puede fluir libremente; repentinamente el enfermo no puede orinar. En estos casos, las drogas conocidas como antagonistas de receptores alpha-adrenérgicos (como la Terazosina, Tamsulosina, Doxazosina, Alfuzosina, restablecen el equilibrio muscular y permiten orinar al enfermo. Pero que quede claro que el efecto positivo de estas drogas se ejerce, reiteramos, sobre el músculo liso del cuello de la vejiga, pero carece de actividad en absoluto sobre el tumor benigno prostático H.P.B. el cual continuará creciendo y comprometiendo cada vez más la dinámica de la micción. Nosotros usamos estos medicamentos cuando, junto con la HPB, coexisten



5

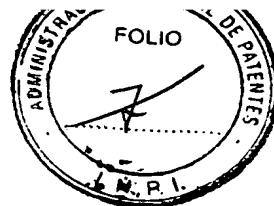
cualquiera de aquellos dos problemas mencionados. Estas drogas no hacen daño como lo hace el Finasteride, pero pueden provocar taquicardia refleja, mareos, eyaculación retrógrada o retardada y principalmente, actuando sobre la presión arterial, provocan hipotensión. Por eso generalmente se las administra al acostarse, de noche, para minimizar sus efectos contrarios.

3. *Fitoterápicos* (serenoa repens-african pigeons-polen-etc.): son drogas naturales muy útiles que no dañan en absoluto al organismo, pero su sola administración no alcanza para detener el crecimiento del tumor. Nosotros las usamos al final del tratamiento, como una terapia complementaria, pero solamente cuando el complejo Pseudomona Aeruginosa – Timo – Próstata ha logrado el efecto principal.

Como parte del Arte Previo podemos citar la aplicación de polisacáridos bacterianos en Dermatología para el caso de alteraciones de la piel de origen alérgico, soriasis, eczemas, en general, así como también para queloides, cicatrices hipertróficas y úlceras tórpidas. En los tratamientos antineoplásicos, como coadyuvante inmunológico, de acuerdo a su acción inmunoestimulante no específica y desensibilizante.

En este sentido, se conoce el producto comercialmente denominado "POLIGRAM" inyectable que es utilizado como antibacteriano, junto con el antibiótico de elección, aún en calidad de solvente.

Se indica que en los procesos agudos aumenta el poder bactericida de los mismos al sumarle como refuerzo la neutrofilia y la eosinopenia por vía hemática.



En Nefrología se indica que en fallas renales por accidentes transfusionales contribuye a instaurar la diuresis; y en el campo urológico se lo emplea en papilomas virósicos.

Su acción bioplástica le permite actuar como regenerador de los tejidos que otorga solución a los graves cuadros de induración de los cuerpos cavernosos.

Se trata de una Composición que cada 100 ml contiene:

Polisacáridos de Gérmenes Gram Negativos

(*Pseudomonas Aeruginosa*) 0,010 g.

Cuantificación de Carbohidratos Totales

expresada como Glucosa: 0,076 mg.

Solución fisiológica estéril: 100 ml.

FUNDAMENTACIÓN CIENTÍFICA DEL EMPLEO DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE POLISACARIDOS DE PSEUDOMONA AERUGINOSA, TIMO Y PRÓSTATA PARA EL TRATAMIENTO DE LA H.P.B.

Haptene y Polisacáridos. Entre los antígenos incompletos o Haptene se encuentran los polisacáridos bacterianos, y entre estos está la *Pseudomonas Aeruginosa*.

La Inmunología nos dice que el haptene es una partícula pequeña no inmunogénica, que es incapaz de actuar por sí misma, pero que al unirse a una proteína llega a formar un antígeno. Por eso decimos que es un antígeno incompleto, es decir, por sí sola no tiene poder antigenico. ¿Y cuál es la relación entre un polisacárido simple y un haptene? El polisacárido es un haptene, siempre es así.

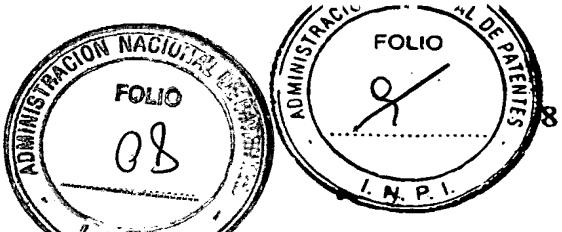


7

Todos los polisacáridos son o pueden actuar como haptene; pero no todos los haptene son polisacáridos. Nos ocuparemos aquí del polisacárido de *Pseudomona Aeruginosa*, que es un haptene y también es un "inmunomodulador", una sustancia que actúa regulando la actividad de los complejos que se ocupan de la inmunidad.

En 1955 Heidelberger (1) nos decía que las bacterias son verdaderas colecciones de antígenos de la más variada estructura química; y ya en 1936 Landsteiner (2) había descubierto que el "haptene" actuaba como un antígeno incompleto, pero que si fuese despojado de su fracciones proteica y lipídica - ambas tóxicas- quedaría solamente su fracción polisacáridica que podría utilizarse con fines terapéuticos. Al mismo tiempo el francés Boivin (3) estaba investigando con Lipopolisacáridos que provocaban fiebre y estado tóxico por un lado, pero había descubierto que también estimulaba las defensas, y concluía, junto con otros autores norteamericanos que era la fiebre la responsable de la actividad inmunológica, o sea, la etapa previa necesaria para lograr la mejoría. A partir de esos estudios, Puebla en Argentina (4) comenzó a trabajar con el polisacárido de *Pseudomona Aeruginosa*, opinando, por el contrario, que era la fracción lipídica la que producía la fiebre y que era necesario eliminarla, pues nada tenía que ver con la acción inmuno – estimulante. En el año 1954 Puebla es el primero que consigue aislar un extracto con polisacáridos bacterianos de la *Pseudomona Aeruginosa* sin acción piretógena, a la inversa de lo descrito por aquellos investigadores, y llega a la conclusión de que el Haptene de P.A. es el polisacárido de esa bacteria cuya acción no es tóxica sino desensibilizante. La aplicación de este concepto da paso al tratamiento que se conoce como Haptenoterapia, abriendo un nuevo horizonte terapéutico para la inmunología.

Puebla y sus colaboradores continuaron trabajando con el Polisacárido de P.A., y en poco tiempo extendieron el campo terapéutico a otros países, otras patologías y a otros polisacáridos, (10 - 12 - 13 -14 -17 -18 -19 - 20 - 21 - 22 - 23 - 24 y 25). Los investigadores pudieron confirmar la acción sobresaliente de la P.A., especialmente en las afecciones del



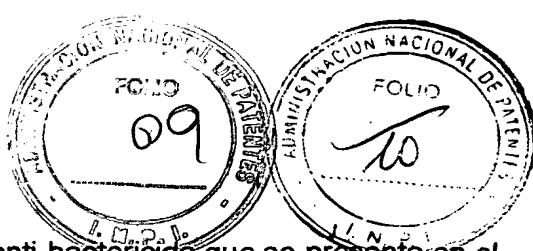
tejido conectivo. La aplicación de este polisacárido bacteriano como "hapteno desensibilizante" ha llevado al tratamiento que se conoce como haptenoterapia.

Hasta ese momento, el médico argentino estaba convencido de que se encontraba ante un polisacárido puro. Pero no era así. Fue la investigadora Leyton de Chile (5) quien algunos años después, realiza un estudio químico y físico-químico en profundidad del P.P.A. y confirma la ausencia de restos lipídicos responsables de la pirexia y la ausencia de acciones tóxicas, pero también se da cuenta de que había encontrado un verdadero complejo polisacárido compuesto de tres elementos diferentes: a- *el polisacárido* propiamente dicho; b- restos de *Acidos Nucleicos* (constituidos por ADN y ARN) quienes actuando a nivel tisular activan todos los sistemas metabólicos, lo que explica la acción eutrófica y revitalizante del paciente; y c- *Aminoácidos y/o Polipéptidos*, los denominados "carriers" quienes si sobrepasan de peso molecular 5.000 actúan como antígenos y sino que actúan como ladrillos formadores de proteínas. Estos tres agregados en conjunto se comportan como "*inmunomoduladores*", sustancias que actúan regulando la actividad de los complejos que se ocupan de la Inmunidad, y que traerían, como se vio después, beneficios terapéuticos aún mayores. A partir de allí se inicia una investigación clínica amplia, con dosis superiores a las que entonces eran consideradas tóxicas, llegándose a la conclusión de que los polisacáridos bacterianos – en especial la pseudomonas aeruginosa – actuando como inmunomodulador, interviene en varios sistemas:

1. Estimulando la inmunidad del enfermo.
2. Normalizando y reactivando el metabolismo; y
3. desarrollando efectos bioplásticos y fibrinolíticos sobre el Tejido Conectivo.

1. Inmunidad.

Los Polisacáridos de pseudomonas aeruginosa actuando como inmunomoduladores regulan la actividad de los complejos que se ocupan de la inmunidad. Estas sustancias estimulan las



9

defensas inespecíficas y bloqueando la actividad anti-bactericida que se presenta en el suero de pacientes con procesos crónicos

(6) Waisbren & Brown.

Meir, R. (7) en 1958 nos habla de la acción quimiotáctica de los mucopolisacáridos, o sea la atracción que ellos ejercen sobre los leucocitos. Meier,R. & Schar,B (8) confirma la actividad quimiotáctica de los polisacáridos de bacterias gram positivas y negativas. Buttler, U & Thomas,G en 1956 (9) observaron que los polisacáridos producen aumento de la migración leucocitaria y estimulan la fagocitosis, comprobada por la neutrofilia que producen, todo lo cual aumentaría – por descarte – el índice opsono-citofágico. Además intervienen en la transformación de fibroblastos en fagocitos móviles ó macrófagos (favoreciendo, en el caso de la próstata; la reabsorción de focos necróticos y de infartos vasculares). Puebla, L.C en 1957,(10) estudia el efecto de los polisacáridos en la resistencia a las infecciones bacterianas y virales, especialmente de bacterias gram negativos, las que serían capaces de activar las funciones defensivas del organismo. Finalmente Pillemer,L. (11) descubre el efecto de los polisacáridos bacterianos - especialmente los exentos de lipoides A - sobre el Sistema de la Properdina, y comprueba las propiedades bactericidas y cítolíticas al bloquear ciertas "inmuno-globulinas" del tipo gama A(fracción anti-defensa)

Entre 1955 y 1956, Puebla, C.L., Denner, H.O. y colaboradores (12 y 13) trabajando con polisacáridos de *Pseudomonas Aeruginosa* (P.P.A) demuestran la acción de esta en los fenómenos alérgicos y su efecto desensibilizante en el shock-anafiláctico y en los fenómenos de Arthus y Sanarelli-Schwartzmann. Estos investigadores atribuyen tales propiedades antialérgicas a la acción desensibilizante del hapteno de *pseudomonas aeruginosa*, la que activaría los sistemas específicos e inespecíficos de defensa que se encuentran inhibidos en los procesos de "*hipersensibilidad retardada*", estado crítico siempre



presente en el suero de los enfermos con infecciones crónicas de larga evolución (prostatitis crónicas), virosis y enfermedades infecto-contagiosas.

2. Metabolismo. La clínica nos dice que el paciente medicado con P.P.A. tiende a normalizar sus funciones metabólicas:

- a) Presenta una sensación de bienestar, mejora la anorexia, el estado anímico, astenia y depresión.
- b) Normaliza el tránsito intestinal y el mecanismo hídrico (14)
- c) Controla sus lípidos en sangre por degradación lipolítica de las grasas (15 y 16)
- d) Aumenta la acción enzimática y co-enzimática en el ciclo tricarboxílico de Krebs lo cual, favoreciendo las transaminaciones glutámicas, provoca una mejor neoformación de mucopolisacáridos, factores de formación del mesénquima y de la acción desintoxicante que ayudan a una normalización funcional del tejido conectivo.

3. Tejido Conectivo.

El estudio de los efectos del P.P.A. sobre este tejido, constituye la actividad específica y más demostrativa de su comportamiento en el manejo médico de la H.P.B., o mejor diríamos de la Fibroplasia Prostática Benigna. La actividad se manifiesta a través de A) *efectos Bioplásticos*; y B) *acción Fibrinolítica*.

Los *efectos bioplásticos* se producirían debido a la disminución de la inflamación y regeneración del tejido

al producirse el equilibrio entre el fibroblasto y la sustancia intercelular. Pero también a la "acción tipo cortisona" de los polisacáridos que tendrían un benéfico efecto al inhibir las reacciones tisulares de tipo antígeno-anticuerpo. Ver Leyton (5) También los autores mencionados al estudiar los efectos bioplásticos de la P:P:A, descubrieron que al mejorar la calidad de los componentes del tejido conectivo: fibroblastos, fibrocitos, leio-mio-citos, fibras



gruesas de colágeno y finas de elastina, se aceleraban los procesos cicatrizantes mejorando en velocidad de curación, y la cicatriz sería más limpia y más pareja, - no queloide -

Los efectos fibrinolíticos de los P.P.A se manifiestan al provocar la regulación de la relación fructosa-galactosa que se encuentra alterada en los procesos formadores de queloides o estados de fibrosis. Recordemos que los peligrosos focos de infartos vasculares y necróticos que se forman en la próstata anidan dentro de los acinos, bloqueándolos y atrofiéndolos. Por acción de los polisacáridos de pseudomonas, los fibroblastos se transforman en fagocitos móviles (macrófagos) quienes demuestran su acción fibrinolítica reabsorbiendo y desintegrando dichos focos. Finalmente en 1966, Derdoy y Puebla (23), investigando fibrosis de otro origen, como en las estrecheces uretrales post- traumáticas o en post-infecciones gonorreicas, y en casos de enfermedad de Peirone, comprobaron también los efectos fibrinolíticos del P.P.A.

Estas circunstancias llevaron a Benahim y Repetto en 1961, (26) a probar la acción del P.P.A. en las cicatrices hipertróficas y queloides secuelas de quemaduras importantes. La actualización con la suma de sus experiencias publicadas en 1979 confirmaron el éxito del P.A. en estas mesenquimopatías. Resultado: el estudio de la dermis evidenció que, al cabo de un tiempo (alrededor de tres meses) de tratamiento de P.A. con dosis de inyecciones IM o IV se produciría la "involución" del proceso fibroso, manifestándose una acción hialinizante del tejido fibroso denso; la involución fibro-hialina con la aparición de fibroblastos jóvenes. Este cuadro anatopatológico coincide con el momento clínico cuando el tumor queloide comienza a ablandarse y también a aplanarse. Al mismo tiempo Benahim observa una intensa hialinización de las fibras colágenas. Frente a este hecho importante nos preguntamos ¿cuál sería entonces el mecanismo de acción de la P.A., y a qué resultado nos llevaría el aplicarla para el tratamiento de la glándula prostática? Por los trabajos de

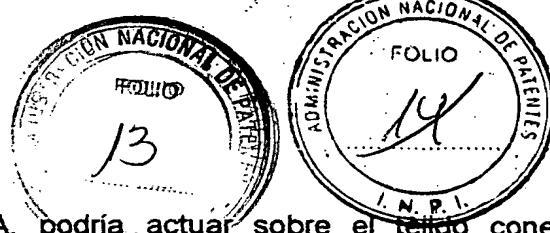


12

Puebla y de Leyton, intuimos que la P.A. podría actuar sobre el tejido conectivo, provocando fenómenos que conducirían a su normalización al restituirse también el equilibrio Fibroblasto –Sustancia Intercárgena

En consecuencia, estudiando la similitud anatómopatológica de las cicatrices fibrosas y sobre todo de los queloides (verdaderos tumores benignos de tejido fibroso denso de la piel muy rico en fibroblastos) con el adeno-leio-fibro-mioma de la próstata, me decidieron a investigar la acción del P.A. sobre esta última. Los autores están de acuerdo que estas dos entidades son tumores del tejido conectivo que involucran al fibroblasto y ambos responden a una reacción fibroblástica; las dos tienen al nódulo-fibroplásico como unidad histológica y al fibroblasto como la célula fundamental participante del proceso de formación del nódulo. En la formación de ambos tumores, además del tejido fibroso intervienen las fibras colágenas, vasos, linfocitos, etc. Luego, los desórdenes histopatológicos se parecen; ambas invaden el tejido normal, tanto en próstata como en la piel. Y a través de esta estructura anatómopatológica, también se relacionan con el fibroma, o fibromioma de útero.

- (1) Heidelberger,M." Polysacharides in Biology" Transactions of the 1rst Conference. 27 april,1955. The Josiah Macy Jr.Foundation.
- (2) Landsteiner,K. "Specificity of serological reactions", Charles C.Thomas,1936, Springfield III.,Baltimore , Maryland.
- (3) Boivin,A. y Mesrobeaunu L.Revue d' Inmunologie 1: 563, 1935.
- (4) Puebla,L.C.et al. "Tratamiento de enfermedades de tipo alérgico con un preparado extraído del Polisacárido de Pseudomonas Aeruginosa" IV Sección Científica, Sociedad Argentina de Pediatría, 9 de agosto de 1955.



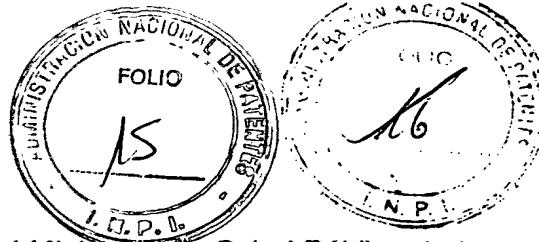
Puebla y de Leyton, intuimos que la P.A. podría actuar sobre el tejido conectivo, provocando fenómenos que conducirían a su normalización al restituirse también el equilibrio Fibroblasto -Sustancia Intercolágena

En consecuencia, estudiando la similitud anatómopatológica de las cicatrices fibrosas y sobre todo de los queloides (verdaderos tumores benignos de tejido fibroso denso de la piel muy rico en fibroblastos) con el adeno-leio-fibro-mioma de la próstata, me decidieron a investigar la acción del P.A. sobre esta última. Los autores están de acuerdo que estas dos entidades son tumores del tejido conectivo que involucran al fibroblasto y ambos responden a una reacción fibroblástica; las dos tienen al nódulo fibroplásico como unidad histológica y al fibroblasto como la célula fundamental participante del proceso de formación del nódulo. En la formación de ambos tumores, además del tejido fibroso intervienen las fibras colágenas, vasos, linfocitos, etc. Luego, los desórdenes histopatológicos se parecen; ambas invaden el tejido normal, tanto en próstata como en la piel. Y a través de esta estructura anatómopatológica, también se relacionan con el fibroma, o fibromioma de útero.

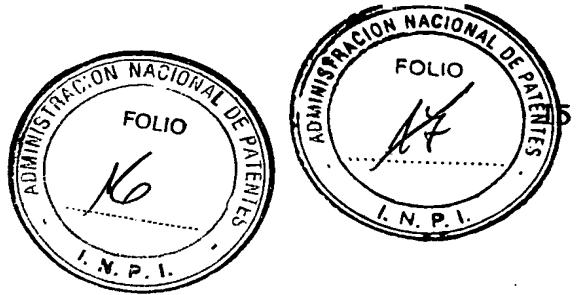
- (1) Heidelberger,M." Polysaccharides in Biology" Transactions of the 1rst Conference. 27 april,1955. The Josiah Macy Jr.Foundation.
- (2) Landsteiner,K. "Specificity of serological reactions", Charles C.Thomas,1936, Springfield III.,Baltimore , Maryland.
- (3) Boivin,A. y Mesrobeauu L.Revue d' Inmunologie 1: 563, 1935.
- (4) Puebla,L.C.et al. "Tratamiento de enfermedades de tipo alérgico con un preparado extraído del Polisacárido de Pseudomonas Aeruginosa" IV Sección Científica, Sociedad Argentina de Pediatría, 9 de agosto de 1955.



- (5) Leyton, G. Jefe de la Sección Físico-Química del Instituto de Bacteriología de Santiago de Chile. "Polisacáridos bacterianos para uso terapéutico." Estudio químico y Físico-Químico. Año 1966.
- (6) Waisbren, BA y Brown, I: "A factor in the serum of patients with persisting infection that inhibits the bactericidal activity of normal serum against the organism that is causing the infection" J.of Inmunol. 97 (3) :431. 1966.
- (7) Meir,R. "The pharmacological effects of Polysacharides - Chemistry & Biology of Mucopolysacharides" Ciba Foundation Symposium. J.A.Churchill Ltd. Great Britain, 1958.
- (8) Meier, R y Schar,B.; Experientia. 9: 93, 1953. Ref. en (6)
- (9) Buttler, U. Y Thomas, G.: Munch. Med. Wschrft, 98:1240, 1956, ref. en (6)
- (10) Puebla, L.C. et al. "Acción terapéutica de los polisacáridos de Pseudomona Aeruginosa sobre diversas enfermedades" Día Médico XXX (48), 1957.
- (11) Pillemer, L.; "The nature of Properdine and its interaction with polysaccharide complexes" Ann NY. Academy of Sciences, 66 : 233, 1956.
- (12) Puebla, L.C. et al. Ref. en (9)
- (13) Puebla, L.C. et al. "Tratamiento de dermopatías con un derivado de Pseudomona Aeruginosa" VII Jornadas Argentinas de Pediatría. 1956.
- (14) Denner, H.O.; "Acción de los polisacáridos bacterianos sobre el funcionalismo renal". X Jornadas Argentinas de Pediatría, Mar del Plata, Nov. 1959.
- (15) Meier,R. Y Schuler, (citados en (6) 1958.
- (16) Rivera, R., Comunicación preliminar, Sesión Ordinaria Sociedad Médica de Bio-Bio, Chile, Octubre 2 de 1968.



- (17) Denner, H.O., Estudio técnico presentado al Ministerio de Salud Pública de la prov. De Córdoba (Exp.45.333) y el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación. (Exp. 47.293)
- (18) Derdoy, J.B., Garimaldi, J.E. Puebla,L.C.,Denner, H.O. y Elena F. De Decca. "Epididimitis Brucelósica. Uso del polisacárido de Brucella Abortus Bang en la intradermoreacción y haptenoterapia. X Congreso Argentino de Urología, Mendoza, 27-31 de octubre de 1968.
- (19) Puebla,L.C.,Derdoy,J.B. et al. "Tratamiento de pielonefritis estafilocóccicas con polisacáridos bacterianos". X Congreso Argentino de Urología, Mendoza, Argentina, 27-31 Octubre de 1968.
- (20) Mendieta, L. "Experiencias preliminares con el uso en clínica del polisacárido de Stafilococcus Aureus" Sesión Ordinaria Sociedad Médica Bio- Bio, Chile, Oct. 2, 1968.
- (21) Garimaldi, J.E., "Pielonefritis y su tratamiento con polisacáridos bacterianos y corticoides" Revista Argentina de Urología y Nefrología, 35 :88, 1966.
- (22) Rivera, R , Suazo, F.L.y Castillo,L., "Comunicación preliminar" Sec.Ordinaria Soc. Médica Bio-Bio,Chile,1968.
- (23) Puebla,L.C y Derdoy,J.B. "Experiencia clínica de la Clínica Regional del Sud". Río Cuarto, Argentina. 1966- 68.
- (24) Kabat, E.A. y Mayer, M.M., "Inmunoquímica Experimental". La Prensa Médica Mexicana. México. 1968.
- (25) Laje,J.; "Acción terapéutica del polisacárido de Pseudomona Aeruginosa en casos de poliomielitis aguda". "Acción farmacológica de los polisacáridos bacterianos" Clínica Reg. Del Sud, Rio Cuarto,Argentina, Nov.1968.
- (26) Benahim F. y Repetto, D. "Cicatrices hipertróficas. Actualización y comunicación previa de su tratamiento con el Polisacárido de Pseudomona Aeruginosa" IV Jornadas de Cirugía Plástica PrimerPremio y Medalla d Oro. Río de La Plata. Diciembre,1961-1979.



NOVEDAD DEL INVENTO - OBJETO PRINCIPAL

De lo precedentemente expuesto, puede definirse como objeto principal de la presente patente de Invención, a una Composición Farmacéutica especialmente indicada para ser aplicada en el tratamiento médico de la Hiperplasia Benigna de la Próstata, formulación que se distingue porque, además del Polisacárido de Gérmenes Gram Negativos, concretamente el Polisacárido de Pseudomonas Aeruginosa, contiene también dos elementos que son esenciales: Timo y Próstata (extractos hidrosolubles). Los resultados clínicos demuestran que la combinación de ambos logran potencializar la actividad de la pseudomonas aumentando la acción inmunomoduladora necesaria, - efectos bioplástico, fibrinolítico, defensivo y eutrófico - para actuar con éxito sobre la fibroplasia prostática.

Más concretamente se trata de una Composición farmacéutica donde, **cada 1 ml.** contiene:

Polisacáridos de Gérmenes Gram Negativos:..... entre 0,05 gr. y 0,002 gr.
Timo (extracto hidrosoluble) :..... entre 2 mg. y 0,1 mg.
Próstata (extracto hidrosoluble):..... entre 1 mg. y 0,01 mg.
Carbohidratos totales (Glucosa):..... entre 2 mg. y 0,02 mg.
Solución Fisiológica estéril: c.s.p..... 1 ml.

Se destaca entonces que la Composición precedentemente indicada utiliza:

- 1.- Como Polisacárido el de Pseudomonas Aeruginosa en las proporciones indicadas;
- 2.- Se complementa la fórmula con el agregado de dos elementos esenciales en forma de extractos hidrosolubles: Timo y Próstata.



16

Más específicamente, en una proporción óptima, se establece que la Composición inventada - a la que de ahora en más llamaremos *Complejo Medicamentoso* ó simplemente *Cocktail* - contiene, cada 1 ml:

Polisacáridos de Gérmenes Gram Negativos:

Pseudomona Aeruginosa: 0,005 gr. (= 500 gamas)

Timo (extracto hidrosoluble): 0,9 mg.

Próstata (extracto hidrosoluble): 0,3 mg.

Carbohidratos totales (Glucosa): 0,038 mg.

Solución Fisiológica estéril: c.s.p. 1 ml.

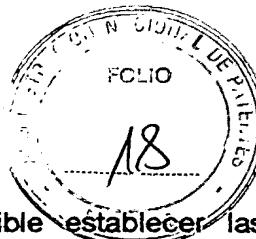
La invención contempla la descripción resumida de los procedimientos para la preparación de la composición indicada precedentemente. Este proceso está compuesto esencialmente de tres partes:

PARTE UNO. Método apropiado para obtener bacterias del género Pseudomona.

El cultivo de Pseudomona se hará en medio líquido de la manera habitual, trabajando en rigurosas condiciones bacteriológicas.

Para ello se deberá contar con una cepa previamente tipificada con las correspondientes pruebas bioquímicas.

El medio de cultivo, entre otros puede ser un Caldo Nutritivo de elaboración comercial y disponible en casas especializadas para la venta de productos de laboratorio bacteriológicos,



Es de hacer destacar que es imprescindible establecer las curvas de crecimiento bacteriano para determinar el tiempo óptimo de cultivo a los fines de obtener una alta concentración de polisacáridos, posteriormente.

Una vez obtenida la masa bacteriana deberá procederse a su lavado y acondicionarla para su posterior conservación o extracción.

Después de su pesada, las bacterias se conservarán en freezer hasta su posterior utilización. En todos los casos se realizarán los correspondientes controles bacteriológicos de la cepa mediante las reacciones bioquímicas específicas, a los fines de asegurarse de que permanezcan libre de contaminantes.

PARTE DOS. Procedimiento para la obtención de lipo polisacáridos bacterianos.

Acondicionar la masa bacteriana para proceder a su extracción utilizando técnicas con solventes orgánicos, secar convenientemente dicha masa y pesar. Para pesar las bacterias se deberá centrifugar el medio de cultivo en centrífugas de aire r.p.m., para descartar luego el sobrenadante. La tara se hará por diferencia de pesada entre el frasco vacío – previamente pesado – y el frasco con sedimento bacteriano.

Preparar una solución de fenol en concentración óptima para un máximo rendimiento y utilizar la fase acuosa descartando el residuo bacteriano.

PARTE TRES.



18

Procedimiento para separar la fracción lipídica y obtener el polisacárido puro.

Se procede a la separación de la fracción lipídica para obtener el polisacárido puro. (hapteno desensibilizante)

A tales fines se utiliza la hidrólisis para eliminar la parte tóxica (Lípidos) y se ultracentrifuga para obtener finalmente los polisacáridos en su estado de mayor pureza. Liofilizar. "

Asimismo, la presente patente de invención también se refiere al tratamiento médico de la Hiperplasia Benigna de la Próstata y que consiste en la Aplicación Terapéutica de esta Composición indicada.

EJEMPLOS DE APLICACION

INVESTIGACIÓN CLÍNICA REALIZADA CON 200 PACIENTES PROSTATICOS DURANTE LOS AÑOS 1997 Y 2002 EN EL CENTRO MÉDICO DE LA FUNDACIÓN BARREIRO DE BUENOS AIRES.

Al regresar de Liberia, África Occidental en 1983, después de ejercer 17 años en la selva, me instalé en Buenos Aires. Siendo yo un médico generalista fogueado en la observación clínica de la práctica diaria, donde el maestro es la mezcla de los fracazos y de los éxitos, mi laboratorio fue el consultorio y los materiales mis pacientes.

Descontando de que el P.P.A, no presentaba efectos iatrogénicos, ni tampoco el Timo y la Próstata en su forma de extractos hidrosolubles, aun en enfermos de avanzada edad, en



19

1984 inicié mi experiencia con el empleo de estos medicamentos en la HPB, siendo lo primero a resolver, (a) : la proporción de cada uno en la fórmula, (b): la dosis inicial del tratamiento adecuada y (c): la vía de administración.

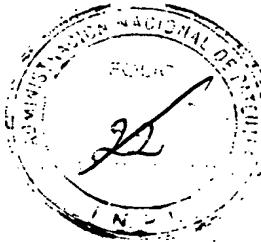
Desde allí varios miles de pacientes prostáticos que estaban para la cirugía pasaron por nuestra fundación para recibir tratamiento médico; cada uno de ellos nos dejaba una enseñanza. Los resultados fueron cada vez más alentadores, hasta que en el año 1997 decidi comenzar la investigación a efectos de reunir elementos de prueba para construir un protocolo, para luego evaluar, informar y compartir los resultados con mis colegas.

LA INVESTIGACIÓN

Grupo A

De la totalidad de 640 pacientes con síntomas de obstrucción urinaria admitidos a tratamiento desde el día 2 de Enero de 1997 hasta el día 31 de Agosto del mismo año, a medida que los pacientes ingresaban al Centro iban siendo seleccionados al azar y sometidos a pruebas de laboratorio, hasta que pudimos reunir un grupo de 200 prostáticos de todas las edades entre 56 y 92 años; con próstatas entre 45 y 158 gramos. Fueron excluidos los pacientes con disfunción renal actual, enfermedad cerebro-vascular, disfunción severa neurológica o siquiátrica, cáncer de la próstata, estrechamiento uretral, prostatitis bacteriana, sospecha de vejiga neurogénica o a los operados de su próstata.

El 2 de enero/1997 se inició la investigación con un primer grupo de once pacientes. Se hicieron las primeras pruebas de laboratorio y diagnóstico que duraron una semana. Este primer grupo comenzó el tratamiento el 10 de Enero (lo llamaremos Día Cero). El tratamiento fue randomizado, a doble ciego y controlado por placebo.



La admisión de pacientes para esta investigación se cerró el día 31 de Agosto de ese año.

Cada paciente fue tratado durante 120 días. El 31 de diciembre fue dado de alta el último paciente. Ese mismo día finalizó la prueba de investigación.

Control de base: examen físico completo; tacto rectal de la próstata, especialmente el tamaño y el grado de dureza de la glándula; historia clínica incluyendo algún episodio de retención aguda, antecedentes familiares, enfermedades actuales y pasadas; examen de rutina de secreción prostática, sangre y orina con sedimento y materia fecal; Ecografía transrectal; flujometría (Flujo máximo) y residuo de orina después de la micción, obtenido por sonda.

Por rutina se investigaron los focos sépticos a distancia (senos paranasales, amígdalas y dentadura) como también los hábitos alimentarios, hábitos de evacuación intestinal y urinaria, con el objeto de ser tratados inmediatamente para corregir cualquier anomalía.

Cuando se completó el grupo de 200 pacientes, fue dividido en dos grupos de 100 pacientes cada uno: el grupo azul Placebo - (GAP)- cuyo medicamento fue identificado con una etiqueta azul, y el grupo verde (G.V), marcado con una etiqueta verde y tratado con P.P.A.

A todos los pacientes se les explicó el objetivo, alcance del programa y su importancia. Luego se les comunicó que la mitad de ellos recibiría – sin saber quien, ni ellos ni el médico – el tratamiento completo desde el primer día y la otra mitad serían inyectados con una sustancia inocua, solamente por los primeros 45 días; durante los cuales se les aseguró que no tendrían ningún riesgo o inconveniente; y que luego a partir del día 46 comenzarían a recibir su tratamiento real, y como premio incentivo por su colaboración, el costo total del



tratamiento para el grupo placebo –incluidos los medicamentos – sería absorbido por la Fundación.

Los 200 prostáticos estuvieron de acuerdo y dieron su consentimiento por escrito.

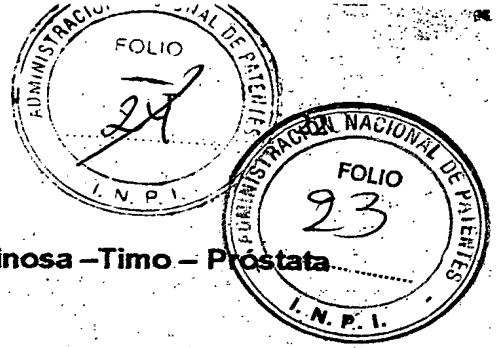
El GAP recibió 1 ml. subcutáneo de agua bidestilada desde el día cero hasta el día 45. Ese mismo día el código de randomización fue roto y se les dijo a estos pacientes del grupo azul, que ellos habían sido elegidos para recibir, de ahora en más, todo el tratamiento sin cargo.

Desde ese instante el grupo azul placebo dejó de ser operativo y a partir del dia siguiente N° 46, (día cero para ellos) todos ingresaron al grupo verde (G.V) y comenzaron a recibir su tratamiento utilizando nuestro cocktail.

La explicación de por qué fueron sólo 45 días con placebo radica en que los efectos positivos del medicamento se manifiestan aproximadamente a los 20 días de comenzar su administración. Por eso se consideró que utilizando poco más del doble de tiempo era suficiente para marcar – sin lugar a dudas – la diferencia entre ambos grupos y lograr un resultado fidedigno.

Tratamiento:

Comenzó el Día Cero para los 100 pacientes del grupo verde (GV) ; y el día 46° (día cero para ellos) se inició el tratamiento para los 100 pacientes del ex - grupo azul placebo (G.A.P.), haciendo un total de 200 pacientes.



Todos recibieron el cocktail polisacáridos d pseudomona aeruginosa -Timo - Próstata de la siguiente manera:

2 ml. por día (con 1000 gamas de Polisacárido de Pseudomona Aeruginosa), a cualquier hora, y durante 20 días seguidos; en inyecciones subcutáneas, en brazos o muslos, siempre rotando el lugar, usando preferiblemente jeringas y agujas de tipo insulina.

Desde el día 21° hasta el día 45°, se continuó con 1 ml. del medicamento (P.P.A.. (500 gamas), durante 6 días a la semana, de lunes a sábado. Domingo descansar.

Luego, desde el dia 46° hasta el día 66°, se continua igualmente con 1 ml.. (500 gamas), reduciendo a 5 inyecciones por semana, de lunes a viernes. Sábado y domingo descansar.

Desde el día 67° al 90° continuamos con 1 ml. (500 gamas), pero sólo 4 días por semana, lunes, miércoles, viernes y domingo.

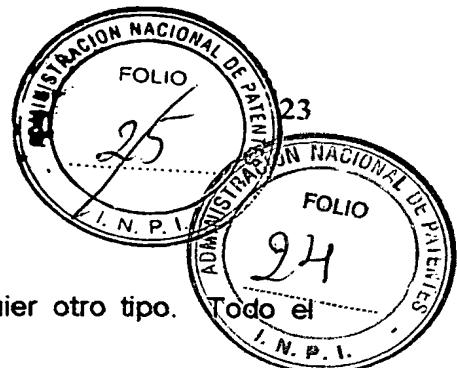
Finalmente, desde el dia 91° hasta el 120°, igualmente 1 ml. (500 gamas), únicamente el lunes, miércoles y viernes. Ese mismo día, a los casi cuatro meses de iniciado, el tratamiento terminaba y los pacientes iban recibiendo el alta.

Mientras duró el tratamiento no se suspendieron estas inyecciones por ningún motivo.

RESULTADOS:

Las inyecciones del medicamento son indoloras y totalmente desprovistas de ningún efecto no deseado, como aseguran miles de pacientes inyectados.

A pesar de que se eligió la vía SC por ser la más cómoda, puede inyectarse por vía intramuscular o intravenosa con resultados similares.



Nunca fueron reportados efectos alérgicos, febrígenos o de cualquier otro tipo. Todo el tratamiento fue ambulatorio y no se suspendió por ningún motivo.

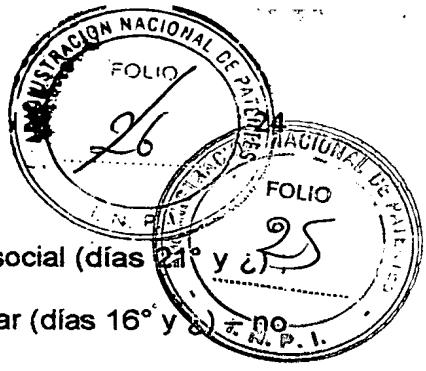
El *cocktail* no interfirió con la medicación de ningún paciente objeto de este estudio, como ser drogas antidiabéticas, medicaciones para su Sistema Nervioso Central, Autónomo o Cardio-respiratorio u otras. Igualmente, no interfirió con las comidas, el sueño, el apetito, la presión arterial, el peso corporal, el sexo, la libido o las hormonas de los participantes.

En resumen: el medicamento fue muy bien tolerado, sin notarse diferencias respecto de cualquier efecto no deseado, cuando se lo comparó con los pacientes que recibieron placebo.

A todos los pacientes, como es de rutina, se les inició un tratamiento intensivo de ejercicios de vejiga para restituir la fuerza de contracción del Detrusor.

Pacientes que suspendieron la prueba. De los 100 pacientes del grupo azul placebo (G.A.P.), 12 suspendieron la prueba antes del día 45. De estos, seis por razones familiares, decidieron operarse (los días 9°, 12°, 19°, 27°, 29° y 33° contando desde el día cero) ; dos fueron derivados al psiquiatra con estado depresivo, (día 23° y 30°) ; uno tuvo hematurias por litiasis renal (día 8°) ; uno se quebró la cadera el día 15° ; dos se perdieron de vista sin responder a nuestros llamados (días 19° y 26°).

De los 100 pacientes del grupo verde (G.V), 17 suspendieron el tratamiento: dos por accidente de automóvil (días 55° y 69°), pero ambos regresaron durante 1999 y completaron sus tratamientos; cuatro dieron razones económicas (días 36°, 46°, 65° y 79°) ; dos por no



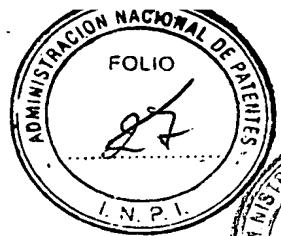
poder cumplir la dieta por razones sociales y se operaron en su obra social (días 21° y 22°); dos pacientes esperaban una reacción inmediata y no deseaban esperar (días 16° y 17°); no sabemos si se operaron - ; otros dos porque sintiéndose bien se consideraron curados suficientemente (días 80° y 93°); dos empresarios que debieron viajar al extranjero y sintiéndose curados no regresaron más (días 53° y 100°) uno a quien el día 109° se le descubrió cáncer de pulmón y fue internado de urgencia; no regresó; y dos que se retiraron del tratamiento sin explicación. (días 16° y 49°).

Todos, los 200 pacientes de los grupos azul y verde, fueron evaluados tres veces: el día Cero, antes de comenzar la prueba; el día 45° y el día 115°, al terminar su tratamiento. Para ello se utilizaron las normas del Comité Internacional de Consenso para la H.P.B., Junio de 1993; Puntuación de Síntomas Prostáticos (I-PSS), apreciándose los siguientes resultados:

EJEMPLOS DE APLICACION - CUADROS DE RESULTADOS

Cuadro 1. Valores medios de los síntomas subjetivos en los grupos tratados con el complejo P.P.A – TIMO – PRÓSTATA y con el PLACEBO , evaluados según la puntuación de los síntomas prostáticos.

| | (GV) - 100 ptes. - cocktail - | | (G.A.P.-100 ptes.) Placebo | | (ex placebo -100 ptes) (*2) - cocktail- | | | |
|-------------------|----------------------------------|---------|-------------------------------|----------|--|----------|-------------|---------------|
| | día cero | día 45° | día 120° | día cero | día 45° (*1) | día cero | día 45 (*3) | día 120° (*4) |
| Nicturia | 2.1 | 1.1 | 0.6 | 2.2 | 2 | 2 | 1.2 | 0.7 |
| Frecuencia diaria | 1.7 | 1.1 | 0.8 | 1.6 | 1.4 | 1.4 | 1 | 0.5 |
| Hesitación | 1.8 | 1.2 | 0.5 | 1.9 | 1.7 | 1.7 | 1.4 | 0.8 |



| | | | | | | | | |
|---|-------|------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| Intermitencia | 1.3 | 0.7 | 0.4 | 1.5 | 1.4 | 1.4 | 0.8 | 0.5 |
| Orina en regadura | 1.2 | 0.8 | 0.3 | 1.2 | 1.1 | 1.1 | 0.9 | 0.4 |
| Urgencia | 1.7 | 1.1 | 0.4 | 1.7 | 1.8 | 1.8 | 1.4 | 0.8 |
| Chorro débil | 1.3 | 0.9 | 0.4 | 1.2 | 1.1 | 1.1 | 0.6 | 0.3 |
| Disuria | 0.9 | 0.5 | 0.4 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.6 | 0.4 |
| Siente no poder Evacuar la orina completamente | 1.4 | 0.8 | 0.4 | 1.4 | 1.7 | 1.7 | 0.7 | 0.5 |
| Q max. | 8.5 | 14.4 | 18.6 | 7 | 7.2 | 7.2 | 15.1 | 18.9 |
| Orina residual después de orinar | 155cc | 92cc | 35cc | 141cc | 148cc | 148cc | 87cc | 45cc |
| A.P.E. | 6.1 | 4.2. | 2.5 | 6.4 | 6.3 | 6.3 | 5.1 | 2.5 |
| Volumen Prostático | 60gr. | — | 49gr. | 62gr. | 63gr. | 63gr. | — | 50gr. |

(*1)Este día 45° finalizó la prueba con placebos.

(*2). Este es el grupo que durante 45 días había recibido placebo y que ahora, desde el día 0 (día 46 que empezó la prueba), comenzaron a recibir el cocktail. Su primer evaluación fue a los 45 días de iniciado el tratamiento (*3) y la segunda evaluación a los 120 días. (*4)

Son bien conocidas las idas y venidas de la HPB, incluyendo la fluctuación de síntomas con deterioros y mejoramientos espontáneos, periodos estables seguidos por más deterioro de los síntomas, los cuales, en nuestro punto de vista, determinan la necesidad de evaluar la importancia de las terapias complementarias dentro del manejo médico de la HPB.

Por otra parte, consideramos a la orina residual como un signo de función anormal de la vejiga, más que como resultado directo de obstrucción urinaria. Por esta razón es que enseñamos a nuestros enfermos, además de cómo comer bien, también a realizar ejercicios de vejiga utilizando el detrusor, el elevador del ano y los músculos perineales y abdominales, todo lo cual mejorará rápidamente los problemas que ataúnen a la fuerza de contracción de su vejiga y por consecuencia también a su orina residual, como así también al grado de intermitencia, hesitación, y flujo máximo,(fuerza de su chorro miccional)



Seguimiento

Sabiendo que la HPB es una enfermedad crónica y potencialmente progresiva, es esencial que el resultado de cualquier tratamiento médico sea investigado y evaluado a largo plazo.

Para cumplir con esta premisa, a todos los pacientes tratados durante esta prueba se les solicitó que acudieran a la Fundación a los 12, 24, 36, 48 y 59 meses para ser evaluados durante los próximos 4 años y 11 meses - periodo que abarcó el seguimiento - contando desde el día en que cada paciente finalizó su tratamiento. (Día 120°, ver cuadro 2)

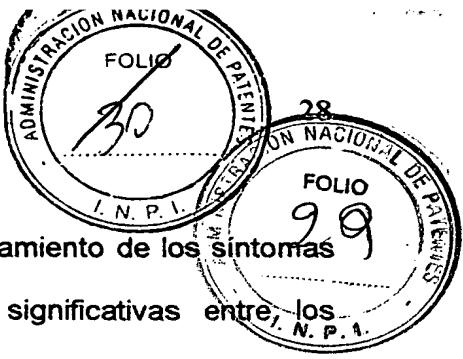
Cuadro 2.- del Seguimiento.

Año del regreso

| a evaluación | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 |
|----------------------------|------|------|------|------|------|
| <hr/> | | | | | |
| Meses transcurridos | | | | | |
| Desde el día 120° | 12 | 24 | 36 | 48 | 59 |
| <hr/> | | | | | |
| Nº de pacientes | | | | | |
| que regresaron * | 198 | 164 | 138 | 124 | 58 |
| <hr/> | | | | | |
| Nicturia | 0,6 | 0,8 | 0,7 | 1,01 | 1,00 |
| <hr/> | | | | | |
| Frecuencia diaria | 0,7 | 0,6 | 1,00 | 1,02 | 0,95 |
| <hr/> | | | | | |
| Hesitación | 0,6 | 0,9 | 1,20 | 1,17 | 1,50 |
| <hr/> | | | | | |
| Intermitencia | 0,5 | 0,4 | 0,8 | 0,6 | 0,6 |

| | | | | | |
|---|--------|--------|--------|--------|----------|
| Orina en regadera | 0,3 | 0,6 | 0,4 | 0,3 | 0,5 |
| Urgencia | 0,9 | 1,00 | 0,8 | 0,8 | 1,2 |
| Chorro débil | 0,6 | 0,8 | 0,9 | 0,8 | 0,7 |
| Disuria | 0,5 | 0,5 | 0,7 | 0,4 | 0,8 |
| Siente que no puede evacuar toda la orina | 0,4 | 0,4 | 0,5 | 0,6 | 0,5 |
| Q max | 16,30 | 14,92 | 16,90 | 15,60 | 15,39 |
| Orina residual | | | | | |
| Post micción | 46cc | 48cc | 47cc | 49cc | 45cc |
| A.P.E. | 1,50 | 2,30 | 2,15 | 0,90 | 2,60 |
| Vol. Prostático | 52 gr. | 53 gr. | 49 gr. | 54 gr. | 50.5 gr. |

* Si bien no todos los pacientes regresaron a los 360 días del día cero, de aquellos que faltaron, muchos (aunque no todos) regresaron más adelante y en cualquier momento, durante los años sucesivos, la mayoría se justificó aduciendo que no acudieron a la cita fijada porque se sentían bien. El porcentaje de pacientes que caen en esta categoría es muy difícil de obtener.



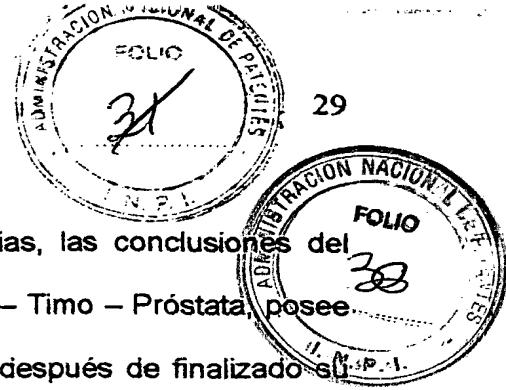
A pesar de que en el presente estudio se constató un claro mejoramiento de los síntomas irritativos y obstructivos, no pudieron encontrarse diferencias significativas entre los pacientes del grupo placebo y los otros tratados con la medicación propuesta, respecto al volumen de la próstata. Esto resulta de hecho una contradicción con la mejoría general.

Sin embargo, el análisis de grandes bases de información clínica nos provee evidencia de que el tamaño de la próstata no se correlaciona con la severidad de la obstrucción uretral ni con los síntomas de Prostatismo. Ver: (27) Lytton B, Emery JM, Harvard BM: "The incidence of benign prostatic obstruction" J. Urol 99: 639-645, 1968.- (28) Turner Warwick T et al: "A urodynamic view of prostatic obstruction and the results of prostatectomy" Br. J. Urol 45: 631-645, 1973.

(29) Chapman I, Lapi N, Fethiere W : " Prostatic enlargement and lower urinary tract obstruction". Geriatrics 19: 231-234, 1964.

Dicho de otra forma, la Ecografía transrectal nos da el volumen de la glándula pero no nos dice lo que está ocurriendo allí dentro, que parecería ser lo que nos debe importar, puesto que, lo que cuenta no es reducir su tamaño sino la obstrucción urinaria.

Queda abierto el camino para futuras investigaciones que contribuyan en algunos aspectos no resueltos. Una investigación de este tipo sería importante porque arrojaría más luz sobre las posibilidades terapéuticas de esta composición (como los posibles efectos reductores de los fibromas o miomas uterinos y sus metrorragias periódicas, que responderían al mismo mecanismo de acción; y también confirmaría o no el alcance de su acción positiva sobre la HPB, tema excluyente de este estudio



A pesar de que las dificultades que se nos presentan son obvias, las conclusiones del seguimiento nos dicen que la administración del complejo P.P.A – Timo – Próstata, posee un poder residual, es decir, que sus efectos positivos persisten después de finalizado su tratamiento, en tanto el paciente cumpla con los hábitos higiénico – dietéticos y con los ejercicios de vejiga indicados oportunamente.

En resumen: después de recibir su tratamiento de cuatro meses, el período de bienestar del paciente prostático varía pudiendo durar varios años, según nuestros archivos.

Por rutina el Centro cita cada año a todos los pacientes que finalizan su tratamiento. Pero cuando el paciente, bien por pereza o porque se siente bien no acude a su cita anual y pierde contacto con la Fundación y recién aparece a los tres o cuatro años, podemos entonces encontrar deterioro de su micción. En tales casos, generalmente basta con una serie de refuerzo de 1 ml del medicamento, por vía SC diarios, durante 20 o 40 días seguidos para restituir su función urinaria

Sin embargo, no pocos pacientes que nos llaman para saludar o que encontramos después de 10 ó 15 años de no verlos, nos informan que continúan sintiéndose bien, sin problemas urinarios.

CONCLUSIONES

La fórmula medicamentosa descripta muestra tanto clínica como estadísticamente una significativa mejora en los síntomas y signos de la HPB dentro de las tres a cinco semanas de tratamiento, logrando un efecto máximo en bastante menos de 4 meses, y luego conservando una acción benéfica residual que puede durar varios años. El análisis prima facie de los resultados del presente estudio nos induce a pensar que la acción fibrinolítica

32

31

del medicamento actúa sobre el estroma prostático deteniendo su invasión sobre el parénquima y provocando paulatinamente el reacomodamiento de la relación *Fibroblastos-Sustancia intercolágena*. Esta acción fundamental

ha quedado demostrada a través de las extensas investigaciones de Puebla, Leyton, Denner, Rivera, Derdoy y otros. (ver 4.5.9.12.13.15.16.17.18.19.20.21y 22).

Un aumento de los elementos del estroma de la glándula ha sido descripto como la diferencia morfológica más prominente entre la HPB y el tejido prostático normal. Ver (30) Mac Neal JE: "Origin and evolution of benign prostatic enlargement" Invest Urol 15:340-345, 1978.

Síntesis.

Este proceso nos daría la explicación clínica de por qué al efectuar un nuevo tacto rectal después de 5 semanas aprox. de tratamiento con nuestro cocktail, palpamos una glándula con puntos más blandos (jelly like), cuya blandura se siente en la superficie pero que con la punta de nuestro dedo índice percibimos que ocurre en profundidad. Es una blandura que se corresponde con la involución fibro- hialina descripta anteriormente, que tiende a extenderse por la glándula con el transcurso del tiempo. La lógica nos dice entonces que el nódulo fibroso, elemento constitutivo del fibro-leio-adenomioma, comienza a ablandarse - como ocurre con el queleido. En este caso, finalmente, la presión sobre la uretra empieza a disminuir, mejorando automáticamente los síntomas y signos de la enfermedad. Nos remitimos a los estudios y comprobaciones de Benahim (ver 26)

VENTAJAS SOBRE OTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS ACTUALMENTE EN EL TRATAMIENTO DE LA H.P.B

.....

33

**Complejo P.P.A****Timo – Próstata****Finasteride (*5)****Placebo**

| <u>Diferencias</u> | A las 17 semanas de tratamiento | A las 24 semanas de tratamiento | A los 45 días de tratamiento |
|--|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Orina nocturna | 0,6 | 1,5 | 2 |
| Frecuencia de orina diaria | 0,8 | 1,4 | 1,4 |
| Hesitación | 0,5 | 0,5 | 1,7 |
| Intermitencia | 0,4 | 0,7 | 1,4 |
| Orina en regadera | 0,3 | 0,4 | 1,1 |
| Urgencia para orinar | 0,4 | 0,7 | 1,8 |
| Fuerza del Chorro de orina | 0,4 | 0,6 | 2 |
| Disuria | 0,4 | 0,4 | 0,8 |
| Siente no poder evacuar la orina completamente | 0,4 | 0,9 | 1,7 |
| Flujo máximo de orina (fuerza) | 18,6 | 10,3 | 7,2 |
| Orina residual ,después de orinar | 35 cc | 76 cc | 148 cc |
| Antígeno prostático específico disminuyó a | 2,5 | 2,9 | 6,3 |
| El Volumen prostático disminuyó a | 49 gr. | 35 gr. | 63 gr. |
| Costo del medicamento | barato | caro | — |
| Duración del tratamiento | 120 días | debe ser continuo | — |
| Efecto residual | hasta 5 años | ninguno | — |
| Efectos nocivos secundarios | ninguno | pérdida de la libido | — |
| | | pérdida de la función sexual | — |
| | | Hipertrofia mamaria | — |



REIVINDICACIONES

Habiendo descripto y exemplificado la naturaleza y objeto principal de la presente invención, y las ventajas sobre otros medicamentos usados actualmente para la misma enfermedad; así como también la manera en que la misma se puede llevar a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y de derechos exclusivos:

1.- UNA COMPOSICION FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PRÓSTATA, caracterizada porque es una Composición Farmacéutica que cada 1 ml contiene:

Polisacáridos de Gérmenes Gram Negativos:..... entre 0,05 gr. y 0,002 gr.
Timo (extracto hidrosoluble) :..... entre 2 mg. y 0,1 mg.
Próstata (extracto hidrosoluble):..... entre 1 mg. y 0,01 mg.
Carbohidratos totales (Glucosa):.....entre 2 mg. y 0,02 mg.
Solución Fisiológica estéril: c.s.p..... 1 ml.

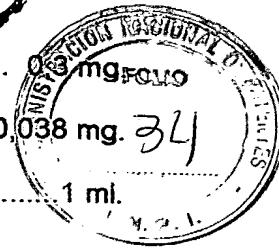
2.- UNA COMPOSICION FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PRÓSTATA., según lo reivindicado en 1, caracterizada porque el Polisacárido es un Polisacárido de Pseudomonas Aeruginosa en la proporciones indicadas.

3.- UNA COMPOSICION FARMACÉUTICA, PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PRÓSTATA. según lo reivindicado en 1, caracterizada porque la Composición contiene cada 1 ml.:

Polisacárido de Pseudomonas Aeruginosa:..... 0,005 gr.
Timo (extracto hidrosoluble):..... 0,9 mg.



34



Próstata (extracto hidrosoluble)

Carbohidratos totales (Glucosa):.....

Solución Fisiológica estéril: c.s.p.....

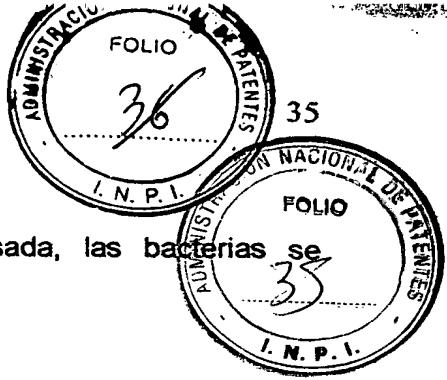
4. EL MÉTODO DE PREPARACIÓN de la composición reivindicada en 1, caracterizado porque comprende un método apropiado para cultivar bacterias del género Pseudomona en las siguientes condiciones:

- a) el cultivo del referido polisacárido se realiza en un medio líquido del mismo modo especializado como se lo hace habitualmente, recordando siempre que se debe trabajar en condiciones rigurosas de asepsia bacteriológica.
- b) Se debe disponer de una cepa apropiada, la cual deberá ser tipificada previamente mediante las pruebas bioquímicas correspondientes.

5. MÉTODO DE PREPARACIÓN, según lo reivindicado en 4, caracterizado porque el medio de cultivo a utilizar, se seleccionará de entre los Caldos Nutritivos disponibles entre aquellos de elaboración comercial, que se encuentran en las casas especializadas de productos de laboratorio bacteriológico.

6. MÉTODO DE PREPARACIÓN, según lo reivindicado en 4, caracterizado porque resulta imprescindible el establecer las Curvas de Crecimiento Bacteriano para poder determinar el tiempo óptimo de cultivo, a los efectos de obtener después una concentración alta de polisacáridos.

7. MÉTODO DE PREPARACIÓN, según lo reivindicado en 4, caracterizado porque la masa bacteriana así obtenida deberá ser cuidadosamente lavada y acondicionada para luego



proceder a su conservación ó extracción. Después de su pesada, las bacterias se conservarán en freezer hasta su posterior utilización.

8. MÉTODO DE PREPARACIÓN, según lo reivindicado en 4, caracterizado porque en todos los casos se realizarán los correspondientes controles bacteriológicos de la cepa mediante las reacciones bioquímicas específicas a los fines de asegurarse de que estén libres de contaminantes.

9. MÉTODO DE PREPARACIÓN, según lo reivindicado en 4, caracterizado porque se debe acondicionar la masa bacteriana para luego proceder a su extracción, utilizando técnicas con solventes orgánicos; luego se seca convenientemente dicha masa y se procede a pesar. Para pesar las bacterias se deberá centrifugar el medio de cultivo utilizando centrífugas de aire r.p.m. descartando luego el sobrenadante.

10. MÉTODO DE PREPARACIÓN, según lo reivindicado en 4, caracterizado porque se procede a medir la tara por la diferencia de pesada entre el frasco vacío- que se pesa primero - y el frasco con sedimento bacteriano. Luego se prepara una solución de Fenol en concentración óptima para lograr el rendimiento máximo y se procede a utilizar la fase acuosa pero descartando el residuo bacteriano. Por último, se procede a la separación de la fracción lipídica a fines de obtener el polisacárido puro – haptene desensibilizante - Para cubrir este paso fundamental se utiliza la hidrólisis y de este modo se elimina la parte tóxica – los lípidos – Se ultracentrifuga logrando finalmente la obtención de los polisacáridos en su mayor estado de pureza y se liofiliza.



11.- APPLICACIÓN TERAPÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PRÓSTATA, caracterizada porque consiste en utilizar una

Composición Farmacéutica que cada 1 ml contiene:

Polisacáridos de Gérmenes Gram Negativos:..... entre 0,05 gr. y 0,002 gr.
Tímo (extracto hidrosoluble) :..... entre 2 mg. y 0,1 mg.
Próstata (extracto hidrosoluble):..... entre 1 mg. y 0,01 mg.
Carbohidratos totales (Glucosa):..... entre 2 mg. y 0,02 mg.
Solución Fisiológica estéril: c.s.p..... 1 ml.

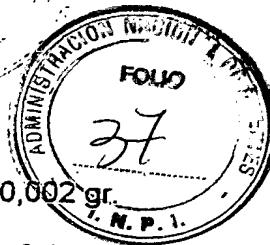
12.- APPLICACION TERAPEUTICA, según lo reivindicado en 11, caracterizada porque la

Composición contiene cada 1 ml.:

Polisacárido de Pseudomona Aeruginosa:..... 0,005 gr.
Tímo (extracto hidrosoluble) :..... 0,9 mg.
Próstata (extracto hidrosoluble):..... 0,3 mg.
Carbohidratos totales (Glucosa):..... 0,038 mg.
Solución Fisiológica estéril: c.s.p..... 1 ml.

Hipólito Carmelo María BARREIRO

Hipólito Carmelo María BARREIRO



RESUMEN:

Se trata de una Composición Farmacéutica que cada 1 ml contiene

Polisacáridos de Gérmenes Gram Negativos:..... entre 0,05 gr. y 0,002 gr.

Timo (extracto hidrosoluble) entre 2 mg. y 0,1 mg.

Próstata (extracto hidrosoluble):..... entre 1 mg. y 0,01 mg.

Carbohidratos totales (Glucosa):..... entre 2 mg. y 0,02 mg.

Solución Fisiológica estéril: c.s.p..... 1 ml.

La invención también se refiere a método de preparación de la composición indicada, que comprende un método apropiado para cultivar bacterias del género Pseudomona en las siguientes condiciones: a) el cultivo del referido polisacárido se realiza en un medio líquido del mismo modo especializado como se lo hace habitualmente, recordando siempre que se debe trabajar en condiciones rigurosas de asepsia bacteriológica; b) Se debe disponer de una cepa apropiada, la cual deberá ser tipificada previamente mediante las pruebas bioquímicas correspondientes: La invención también alcanza a la aplicación de la Composición indicada, en dosis adecuadas, para el tratamiento de la Hiperplásia Benigna de la Próstata.



1.- UNA COMPOSICION FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA
HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PRÓSTATA, caracterizada porque es una Composición

Farmacéutica que cada 1 ml contiene:

Polisacáridos de Gérmenes Gram Negativos:..... entre 0,05 gr. y 0,002 gr.

Timo (extracto hidrosoluble) :..... entre 2 mg. y 0,1 mg.

Próstata (extracto hidrosoluble):..... entre 1 mg. y 0,01 mg.

Carbohidratos totales (Glucosa):.....entre 2 mg. y 0,02 mg.

Solución Fisiológica estéril: c.s.p.....1 ml.

Siguen 11 reivindicaciones.